

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
31 de Enero de 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/08239 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07H 3/04,
A61K 31/7016, A61P 29/00, 7/02

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00265

(22) Fecha de presentación internacional:
5 de Julio de 2001 (05.07.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200001741 13 de Julio de 2000 (13.07.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
BIOIBERICA, S.A. [ES/ES]; Carretera Nacional II, Km.
680,6, E-08389 Palafolls (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): VILA
PAHI, Francisco Javier [ES/ES]; Avenida Pearson,
115, E-08034 Barcelona (ES). FLORES SALGADO,

Francesc [ES/ES]; Camí de la Geganta, 1, E-08302 Mataró
(ES). RUHI ROURA, Ramon [ES/ES]; Calle Rosselló,
495, E-08025 Barcelona (ES). ARNAU PASTOR, Narcís
[ES/ES]; Calle Santa Eugenia, 79, E-17005 Girona (ES).

(74) Mandatario: SUGRAÑES MOLINE, Pedro; Calle
Provenza, 304, E-08008 Barcelona (ES).

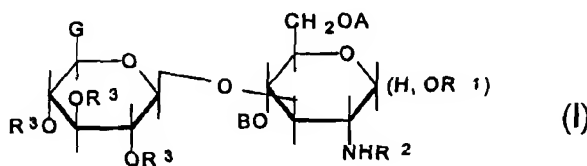
(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: NOVEL DISACCHARIDES WITH ANTI-ARTHRITIC ACTION

(54) Título: NUEVOS DISACARIDOS CON ACCION ANTIARTROSICA



(57) Abstract: The invention relates to novel
disaccharides of formula (I), wherein R¹ is selected
from the group consisting of hydrogen, linear or
branched (C₁-C₄) alkyl, phenylalkyl with less than
ten carbon atoms and -COCH₃; R² is selected from
the group consisting of hydrogen, -COCH₃ and
SO₃M; R³ is selected from the group consisting
of hydrogen, linear or branched (C₁-C₄) alkyl,
phenylalkyl with less than ten carbon atoms, -
COCH₃ and y-COPh, Ph being phenyl; G is selected

from amongst -COOR⁴ and -COOM, R⁴ is selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₂)-alkyl and arylalkyl with less
than sixteen carbon atom; A is selected from the group consisting of hydrogen, -SO₃H, -SO₃M and -COCH₃; B is selected from
the group consisting of hydrogen, -SO₃H, -SO₃M and -COCH₃, wherein either A or B are necessarily either -SO₃H or -SO₃M, M
being a an organic or metallic cation. Said compounds can be used as anti-arthritis agents, anti-inflammatory agents or to control
blood coagulation.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos disacáridos de fórmula (I), donde R¹ se selecciona del grupo constituido
por hidrógeno, (C₁-C₄)-alquilo lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de diez átomos de carbono y -COCH₃; R² se selecciona
del grupo constituido por hidrógeno, -COCH₃ y SO₃M; R³ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, (C₁-C₄)-alquilo lineal
o ramificado, fenilalquilo de menos de diez átomos de carbono, -COCH₃ y -COPh, siendo Ph fenilo; G se escoge entre -COOR⁴
y -COOM, seleccionándose R⁴ del grupo constituido por hidrógeno, (C₁-C₂)-alquilo y arilalquilo de menos de dieciséis átomos de
carbono; A se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, -SO₃H, -SO₃M y -COCH₃; B se selecciona del grupo constituido por
hidrógeno, -SO₃H, -SO₃M y -COCH₃; en donde necesariamente o A o B son o bien -SO₃H, o bien -SO₃M, y siendo M es un catión
orgánico o metálico. Dichos compuestos pueden ser utilizados como antiartrosicos, antiinflamatorios o para controlar la coagulación
sanguínea.

WO 02/08239 A1



Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

- 1 -

NUEVOS DISACÁRIDOS CON ACCIÓN ANTIARTRÓSICA

La presente invención se refiere a nuevos disacáridos, a sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, y a las composiciones farmacéuticas que los contienen. De igual modo, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de los nuevos disacáridos, así como a su utilización terapéutica.

10 **ESTADO DE LA TÉCNICA RELATIVO A LA INVENCION**

La artrosis (osteoartritis) es la enfermedad reumática articular más común que afecta a la mayoría de las personas a partir de los 65 años de edad, y que se caracteriza por una paulatina degradación del tejido cartilaginoso, unida a la presencia de inflamación y dolor. El término artrosis describe un cuadro en el que se produce la destrucción del cartílago hialino de las articulaciones.

20 Actualmente, la terapia se centra en el alivio de los síntomas, ya que hasta el momento no se ha encontrado ningún agente que ofrezca una reducción probada de la progresión del deterioro del cartílago, si bien existen algunas evidencias clínicas para el condroitín sulfato y el ácido hialurónico.

Las sustancias de acción sintomática comprenden: las que actúan de forma rápida como los analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los corticoides, y las que actúan de forma algo más lenta conocidas como SYSADOA (Symptomatic slow acting drug for osteoarthritis (Fármacos con acción sintomática lenta para el tratamiento de la artrosis)) (M.G. Lequesne, Rev. Rhum. (Eng./Ed.), 61, 69-73 (1994)), entre las que se

- 2 -

encuentran el ácido hialurónico, el condroitín sulfato y el sulfato de glucosamina.

Los fármacos con acción sintomática lenta presentan como ventajas adicionales una mayor seguridad en
5 comparación con los AINE (E. Maheu, *European Journal of Rheumatology and Inflammation*, 15, 17-24 (1995)), y una acción más prolongada, incluso durante algunos meses después de la supresión del tratamiento.

Recientemente, ensayos clínicos realizados con
10 ácido hialurónico (V. Listrat et al., *Osteoarthritis Cart.*, 5, 153-160 (1997)) y con condroitín sulfato (G. Verbruggen et al., *Osteoarthritis Cart.*, 6 (Supplement A), 37-38 (1998)) han puesto en evidencia por primera vez la posibilidad de que ambos compuestos además de
15 actuar como SYSADOA puedan influir en el curso de la enfermedad artrósica, frenando o retrasando la enfermedad (agentes condroprotectores).

El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano no sulfatado de origen natural, con una estructura polimé-
20 rica constituida por disacáridos de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico.

El ácido hialurónico se extrae de órganos y/o tejidos de animales mamífero. Un conocido problema radica en que, dependiendo del procedimiento de obtención, el
25 peso molecular del producto obtenido puede variar, lo cual unido a que su procedencia puede ser distinta, hace que existan varios ácidos hialurónicos que pueden o no tener los mismos efectos clínicos.

Los disacáridos de la presente invención están estructuralmente relacionados con los dímeros presentes
30 en la estructura polimérica del ácido hialurónico, en cuanto a que se trata de disacáridos con uniones β -(1 \rightarrow 3) entre el ácido glucurónico y la glucosamina,

- 3 -

pero en los disacáridos de la presente invención está presente siempre un grupo sulfato en el C-4 y/o en el C-6 del anillo de glucosamina.

En la bibliografía han sido descritos algunos compuestos que se pueden considerar también relacionados estructuralmente con los compuestos de la presente invención.

J. R. Couchman et al. (EP 211610) dan a conocer disacáridos esterificados, pero que difieren de los compuestos de la presente invención en la naturaleza del radical alquilo del grupo éster (-COOR'). Además dichos compuestos difieren también de los de la presente invención en que son útiles para estimular el crecimiento del cabello y para el tratamiento de la calvicie.

Los disacáridos que se repiten en la estructura del condroitín sulfato, tanto el derivado sulfatado en la posición 4 como en la posición 6 de la N-acetilgalactosamina son asequibles comercialmente, y se obtienen por degradación de los polímeros naturales o por síntesis química (J.C. Jacquinet, *Carbohydrate Research*, 199, 153-181 (1990); J.C. Jacquinet et al., *Carbohydrate Research*, 314, 283-288 (1998), pero difieren de los compuestos de la presente invención por contener galactosamina en lugar de glucosamina. Hasta el momento no se ha encontrado descrita la actividad biológica de dichos disacáridos.

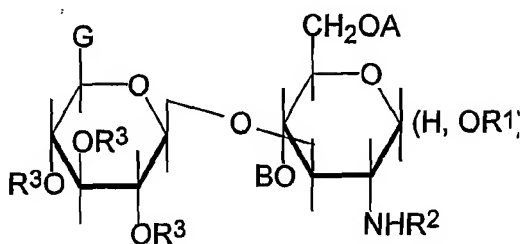
Por todo lo dicho se desprende que la obtención de nuevos compuestos para el tratamiento de la artrosis y de los síntomas que conlleva, como son la inflamación y el dolor, es todavía un problema de la terapéutica.

- 4 -

EXPLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona nuevos disacáridos de fórmula (I),

5



(I)

10 en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, (C_1-C_4) -alquilo lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de diez átomos de carbono y $-COCH_3$;

15 R^2 se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, $-COCH_3$ y SO_3M ;

R^3 se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, (C_1-C_4) -alquilo lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de diez átomos de carbono, $-COCH_3$ y $-COPh$, siendo Ph fenilo;

20 G se escoge de entre $-COOR^4$ y $-COOM$, seleccionándose R^4 del grupo constituido por: hidrógeno, (C_1-C_2) -alquilo y arilalquilo de menos de dieciséis átomos de carbono;

25 A se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, $-SO_3H$, $-SO_3M$ y $-COCH_3$; y

B se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, $-SO_3H$, $-SO_3M$, y $-COCH_3$,

- 5 -

en donde necesariamente o A o B es o bien $-\text{SO}_3\text{H}$, o bien $-\text{SO}_3\text{M}$, y siendo M un catión orgánico o metálico.

También son objeto de la presente invención los solvatos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) poseen un carbono anomérico en su estructura. La presente invención incluye las formas anoméricas α y β , así como sus mezclas.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) son aquellos donde: G es $-\text{COOR}^4$, o $-\text{COOM}$, siendo R^4 $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -alquilo, o arilalquilo de menos de dieciséis átomos de carbono, y M un catión metálico.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde: R^1 es hidrógeno, R^2 es $-\text{COCH}_3$ y R^3 es hidrógeno. Igualmente preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde: R^1 es metilo, R^2 es $-\text{COCH}_3$ y R^3 es hidrógeno.

Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I) donde A es hidrógeno y B es $-\text{SO}_3\text{M}$, o donde A es $-\text{SO}_3\text{M}$ y B es hidrógeno, o donde A y B son $-\text{SO}_3\text{M}$, siendo M un catión metálico.

Son especialmente preferidos los compuestos de fórmula (I) donde: M es el catión sodio.

En particular son realizaciones especialmente preferidas de la presente invención aquéllas en las que los compuestos de fórmula (I) son alguno de los siguientes:

metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-6-O-sulfo- α -D-glucopiranósido, sal disódica;

- 6 -

metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica;

metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4,6-di-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal trisódica;

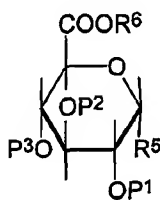
2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-6-O-sulfo-D-glucopiranososa, sal disódica;

2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4-O-sulfo-D-glucopiranososa, sal disódica;

2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4,6-di-O-sulfo-D-glucopiranososa, sal trisódica

Otra realización de la presente invención es un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I).

Según la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) se obtienen a partir de un procedimiento caracterizado porque se hace reaccionar un monosacárido de fórmula (II),



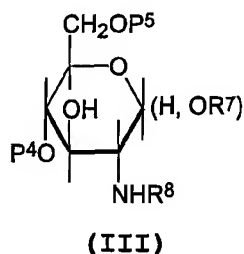
(II)

donde R⁵ representa un grupo reactivo que permita establecer una unión β -(1 \rightarrow 3) con el hidroxilo libre del monosacárido de fórmula (III), R⁶ puede ser equivalente al grupo R⁴ en (I) o bien ser un grupo protector de grupos carboxilos que se pueda eliminar posteriormente,

- 7 -

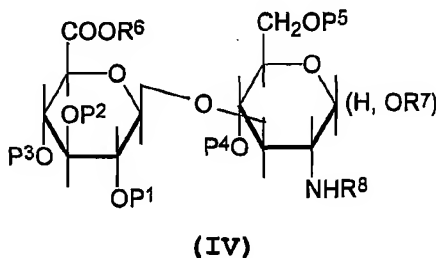
P^1 , P^2 y P^3 representan grupos protectores de hidroxilos que se puedan eliminar posteriormente, o bien pueden ser equivalentes a R^3 en (I), con un monosacárido de fórmula (III),

5



donde R^7 puede ser equivalente a R^1 en (I) o bien puede ser un grupo que puede coincidir o no con R^1 , y posteriormente eliminarse para que $R^1 = H$ en (I), R^8 puede ser un grupo equivalente a R^2 en (I) o bien un grupo protector de grupos amino, P^4 y P^5 pueden ser grupos protectores, pudiendo conjuntamente constituir un grupo protector cíclico, o bien P^4 o P^5 pueden ser acetilo, en cuyo caso P^4 será equivalente a B o P^5 será equivalente a A, para formar un disacárido intermedio de fórmula (IV):

20



Cuando el grupo reactivo R^5 en (II) es Br, entonces la reacción entre (II) y (III) se puede llevar a

- 8 -

cabo, por ejemplo, en el seno de un disolvente orgánico apropiado, preferiblemente diclorometano, a una temperatura adecuada, preferiblemente a temperatura ambiente, y en presencia de un catalizador como por ejemplo triflato de plata, pudiendo estar presente también un
5 aceptor de protones.

Cuando el grupo reactivo R^5 en (II) es $-O-C(=NH)-CCl_3$, la reacción de condensación entre el α -imidato (II) y el alcohol (III) se puede llevar a cabo
10 en presencia de triflato de trimetilsililo, en el seno de un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo diclorometano, y preferiblemente a temperatura ambiente.

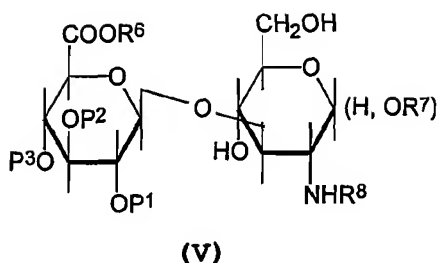
Preferiblemente, los grupos P^1 , P^2 y P^3 representan grupos pivaloílo, benzoílo, acetilo o bencilo.
15 Los grupos P^4 y P^5 representan preferiblemente un grupo protector cíclico como bencilideno, que proviene de la reacción de los hidroxilos 4 y 6 del anillo de glucosamina con el benzaldehído.

El grupo R^6 representa preferiblemente metilo.
20 El grupo R^7 representa preferiblemente metilo o bencilo.

El grupo R^8 representa preferiblemente acetilo, tricloroacetilo o benciloxicarbonilo (BOC).

El disacárido intermedio de fórmula (IV) se des-
25 protege selectivamente. Por ejemplo, en el caso de que los hidroxilos 4 y 6 del anillo de glucosamina se encuentren protegidos en forma de acetal, el disacárido de fórmula (IV) se puede tratar por ejemplo con etanotiol/diclorometano en presencia de ácido *p*-toluenosulfónico, obteniéndose el disacárido intermedio
30 de fórmula (V),

- 9 -



donde P^1 , P^2 , P^3 , R^6 , R^7 y R^8 representan los grupos antes descritos.

A partir del disacárido intermedio de fórmula (V) se pueden introducir sucesivamente los grupos funcionales deseados.

Por ejemplo, para llevar a cabo la O-sulfonación en el C-4 del anillo de glucosamina, el alcohol primario de la posición 6 se puede proteger por ejemplo con un grupo acetilo (en cuyo caso se obtendrá CH_2OP^5 , siendo P^5 =acetilo), mediante la adición de anhídrido acético en el seno de un disolvente apropiado como por ejemplo piridina, y a una temperatura por debajo de $0^\circ C$, o con un grupo benzoílo, llevando a cabo la reacción con por ejemplo cianuro de benzoílo en el seno de, por ejemplo, piridina, y a continuación el hidroxilo libre en el C-4 se puede hacer reaccionar con, por ejemplo, el complejo trióxido de azufre-trimetilamina (SO_3-NMe_3) en el seno de por ejemplo *N,N*-dimetilformamida y a una temperatura adecuada, preferiblemente comprendida entre 40 y $60^\circ C$.

Si se desea llevar a cabo la O-sulfonación del hidroxilo en C-6 del disacárido intermedio de fórmula (V), se procede al tratamiento con por ejemplo el complejo trióxido de azufre-trimetilamina (SO_3-NMe_3) en el seno de por ejemplo *N,N*-dimetilformamida, con lo que se

- 10 -

puede obtener mayoritariamente el derivado sulfatado en C-6, junto con una menor proporción del derivado disulfatado. Ajustando las condiciones de reacción se puede conseguir aumentar la proporción del derivado disulfatado (en C-4 y en C-6 del anillo de glucosamina).

Una vez introducidos los grupos sulfato en C-4 y/o en C-6 del anillo de glucosamina, si los grupos P^1 , P^2 , P^3 , P^4 , P^5 , R^6 , R^7 y R^8 no son equivalentes a los correspondientes grupos en la fórmula (I), se procederá a la desprotección total o selectiva para obtener los compuestos de fórmula (I), y cuando se requiera, después de la desprotección se procederá a la reacción posterior del grupo o grupos para obtener los compuestos de fórmula (I).

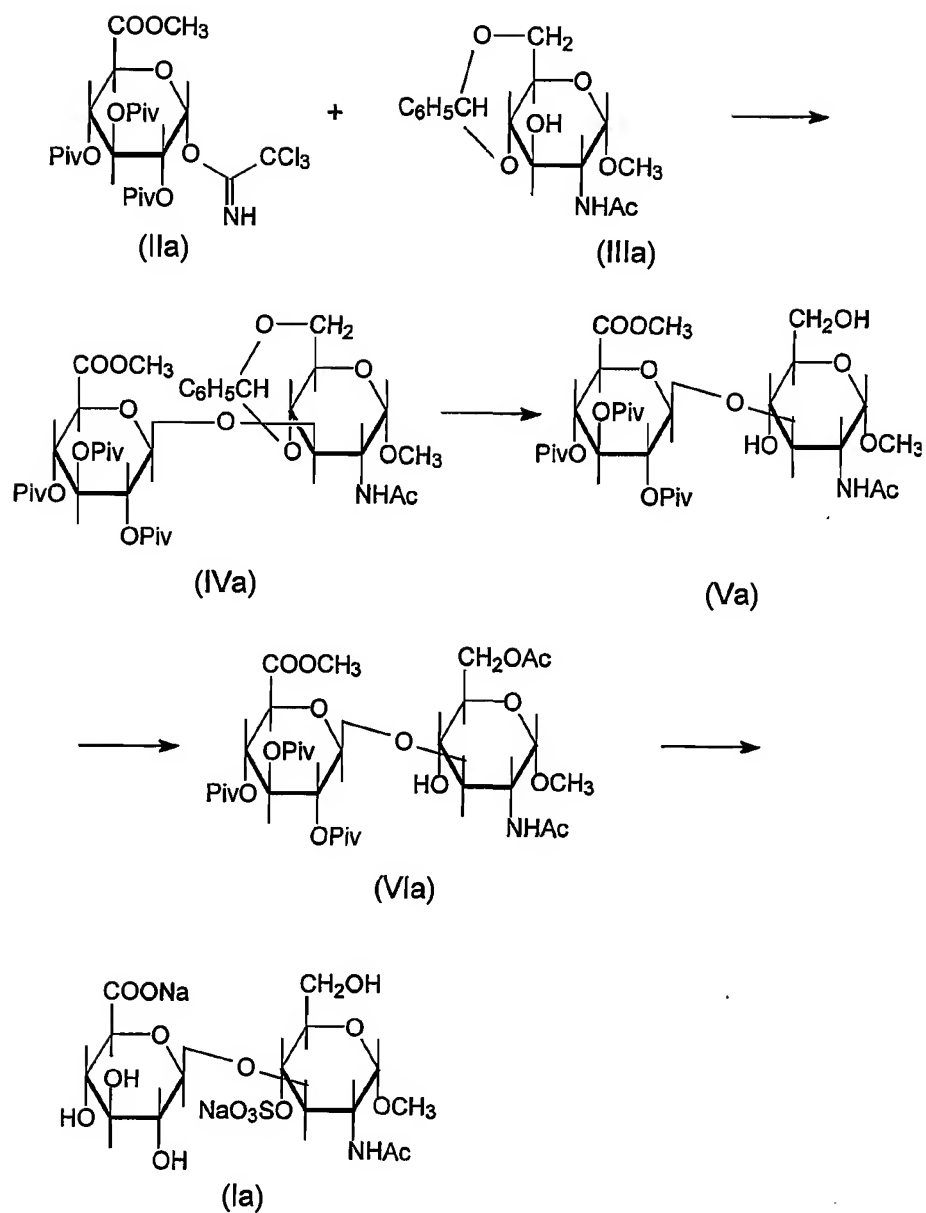
Por ejemplo, si se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en el que R^2 sea SO_3M , una vez introducido el grupo sulfato en C-4, o en C-6, o en C-4 y C-6, en el caso de que R^8 sea por ejemplo benciloxicarbonilo (BOC), se procederá a una hidrogenolisis, para posteriormente hacer reaccionar a pH básico el grupo amino obtenido con por ejemplo el complejo trióxido de azufre-trimetilamina.

Si se desea obtener un compuesto de fórmula (I) en el que R^1 sea hidrógeno, se puede partir de otro compuesto de fórmula (I) en el que R^1 sea bencilo, y posteriormente proceder a su desbencilación mediante hidrogenolisis, utilizando por ejemplo Pd-C en presencia de un disolvente adecuado como por ejemplo metanol acuoso.

Para ilustrar el procedimiento descrito, en los Esquemas 1 y 2 se muestran las secuencias sintéticas para obtener algunos compuestos de fórmula (I).

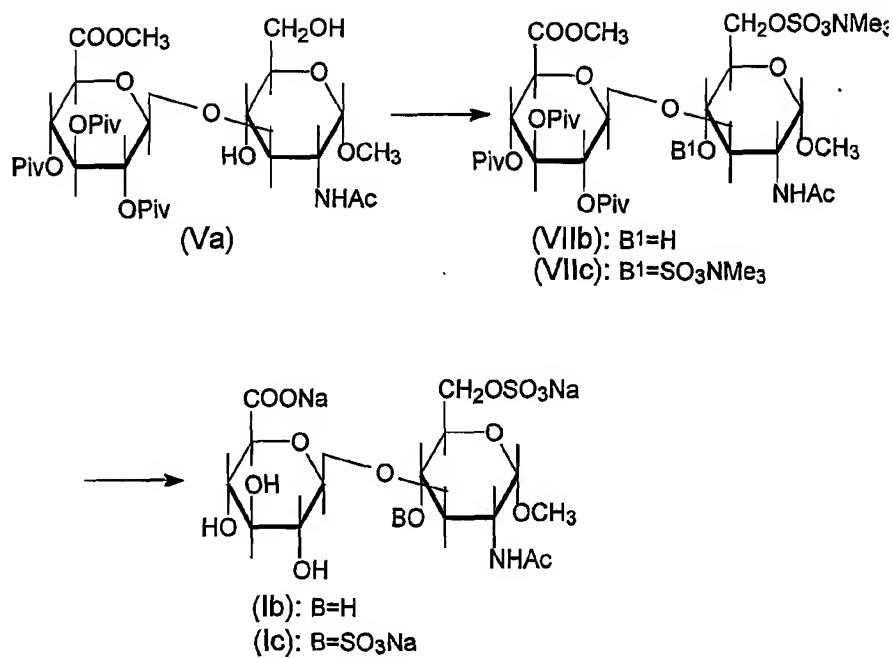
- 11 -

ESQUEMA 1



- 12 -

ESQUEMA 2



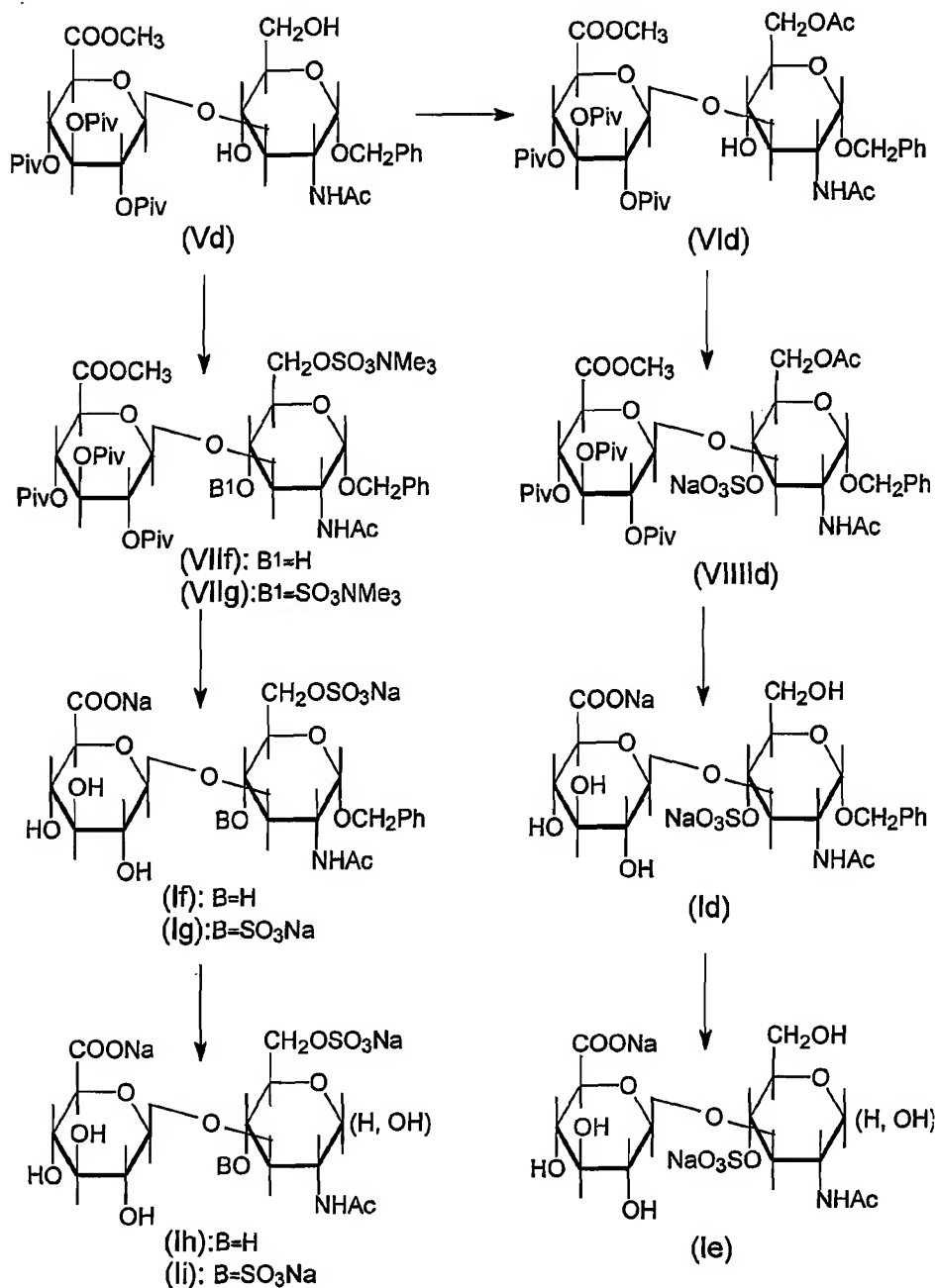
5 Asimismo, para ilustrar también el procedimiento descrito, en el Esquema 3 se muestra la secuencia sintética para obtener algunos compuestos de fórmula (I) en los que R¹ sea hidrógeno o bencilo.

10

15

- 13 -

ESQUEMA 3



5 El monosacárido de partida de fórmula (II) se puede obtener partiendo del compuesto comercial D-

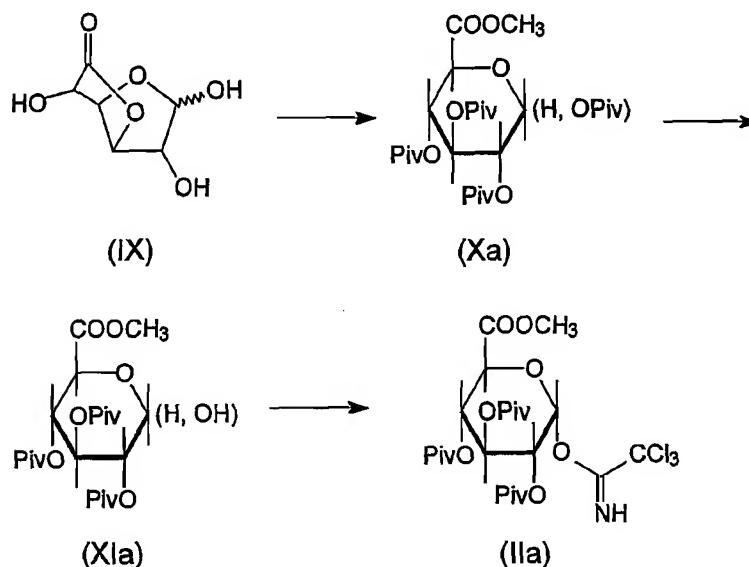
- 14 -

glucurono-3,6-lactona de fórmula (IX), mediante una secuencia de reacciones bien conocidas en la química de carbohidratos.

Para ilustrar dicha secuencia, en el Esquema 4 se muestra la obtención del compuesto de fórmula (IIa) (II con $R^5 = -O-C(=NH)-CCl_3$, P^1, P^2 y $P^3 =$ pivaloílo y $R^6 =$ metilo) cuya síntesis se describe en los Ejemplos.

ESQUEMA 4

10



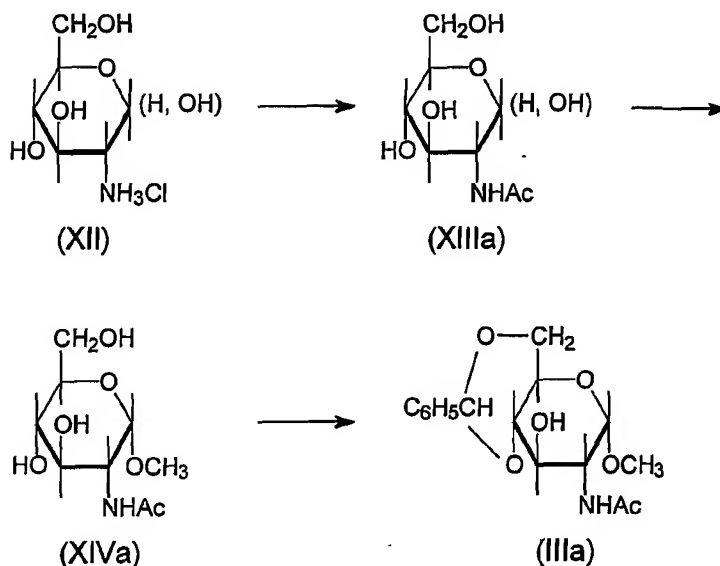
El monosacárido de partida de fórmula (III) se puede obtener a partir del compuesto comercial clorhidrato de D-glucosamina de fórmula (XII), mediante una serie de reacciones de protección selectiva de los hidroxilos.

Para ilustrar dicha secuencia sintética, en el Esquema 5 se muestra la obtención del compuesto de fórmula (IIIa) (III con P^4 y $P^5 =$ bencilideno, $R^7 =$ metilo y $R^8 =$ acetilo) cuya síntesis se describe en los Ejemplos.

- 15 -

Si lo que se desea es que R^7 = bencilo, entonces se puede proceder a la bencilación del hidroxilo anomérico del compuesto (XIIIa) con alcohol bencílico, en presencia de cloruro de hidrógeno gaseoso, y a una temperatura comprendida entre, por ejemplo, 50 y 80°C.

ESQUEMA 5



10

Otro aspecto de la presente invención es su utilidad en terapia humana, encontrando aplicación en la prevención o en el tratamiento de la artrosis (osteoartritis), y de enfermedades inflamatorias como la artritis inflamatoria, la artritis reumatoide, la artritis psoriática, la fiebre reumática, el reumatismo palindrómico, el síndrome de Reiter, el lupus eritomatosus y la espondilitis anquilosante.

Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para controlar la coagulación sanguínea.

- 16 -

La presente invención se refiere también a un procedimiento para preparar un medicamento eficaz en la prevención o tratamiento de la artrosis, de las enfermedades inflamatorias y de la coagulación sanguínea, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Para utilizar terapéuticamente los compuestos de la presente invención, éstos son formulados en composiciones farmacéuticas adecuadas, recurriendo a técnicas y excipientes convencionales, como los descritos en Remington's Pharmaceutical Science Handboock, Mack Pub. Co., N.Y., USA.

Las nuevas composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse al paciente en dosis adecuadas. La administración de las composiciones puede efectuarse por diferentes vías, por ejemplo, oral, intravenosa, intraperitoneal, intraarticular, subcutánea, intramuscular, tópica, intradermal o intranasal. Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, dependiendo dicha cantidad de muchos factores, como por ejemplo, el estado físico del paciente, edad, sexo, compuesto particular, vía de administración y de otros factores bien conocidos en la técnica. Además, se entenderá que dicha dosificación de compuesto activo puede administrarse en unidades de dosis única o múltiple para proporcionar los efectos terapéuticos deseados. Si se desea, pueden emplearse otros agentes terapéuticos junto con los proporcionados por la presente invención.

- 17 -

Los compuestos de la invención se administran preferiblemente al paciente por medio de un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichos vehículos son bien conocidos en la técnica y generalmente estarán en forma sólida o líquida. Entre las preparaciones farmacéuticas en forma sólida que pueden prepararse de acuerdo con la presente invención se incluyen polvos, minigránulos (pellets), comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos, supositorios y otras formas galénicas sólidas. Entre las preparaciones en forma líquida se incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones y microesferas. Se contemplan también las preparaciones de formas sólidas que se desean convertir, inmediatamente antes de ser utilizadas, en preparaciones en forma líquida para la administración por vía oral, parenteral o intraarticular. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Una ventaja de la presente invención respecto a los glicosaminoglicanos como el ácido hialurónico radica en que, debido a que es un producto sintético, no existen limitaciones de producción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos no son limitativos e ilustran la preparación de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1: Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-6-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica (Ib)

- 18 -

1A Metil 1,2,3,4-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiluronato (Xa)

A una solución 0,01 M de hidróxido de sodio en metanol (400 ml) se añade D-glucurono-3,6-lactona (60 g, 0,288 mmol), y la mezcla se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo la disolución amarilla se concentra y el residuo se disuelve en una mezcla de piridina (500 ml) y cloroformo (100 ml) y se enfría a 0°C. Se adiciona a continuación lentamente cloruro de pivaloílo (284 ml, 2,30 mmol) con agitación, y la agitación se mantiene durante 6 días a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3x200 ml) y los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ y se concentra al vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 12:1), obteniéndose 102,5 g del producto del título (65% de rdto.)

R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{ppm}: 5,736 (d, 1H, J₁₂ = 8Hz, H-1), 5,403 (t, 1H, J₃₄ = J₄₅ = 9,5Hz, H-3), 5,249 (m, 2H, H-2, H-4), 4,16 (d, 1H, J₄₅ = 10Hz, H-5), 3,70 (s, 3H, COOMe), 1,16, 1,11, 1,10 (3s, 36H, 4-OPiv).

1B Metil 2,3,4-tri-O-pivaloil-D-glucopiranosiluronato (XIa)

Una solución de metil 1,2,3,4-tetra-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiluronato (40 g, 73,44 mmol) y acetato de hidrazinio (13,53 g, 146,9 mmol) se disuelve en DMF seca (120 ml) y se mantiene en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua (3x100 ml), los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ y se concentran al vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) para dar 25,5 g

- 19 -

(75% de rdto.) del compuesto del título y un 20% de producto de partida.

R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: β -5,40 (t, 1H, $J_{34} = J_{23} = 9,5\text{Hz}$, H-3), 5,23 (t, 1H, $J_{45} = J_{34} = 10\text{Hz}$, H-4),
5 4,93 (dd, 1H, $J_{12} = 8\text{Hz}$, $J_{23} = 9,5\text{Hz}$, H-2), 4,75 (d, 1H, $J_{12} = 8\text{Hz}$), 4,1 (d, 1H, $J_{34} = 10\text{Hz}$, H-5), α -5,48 (d, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, H-1), 5,19 (t, 1H, $J_{45} = J_{43} = 10\text{Hz}$, H-4), 4,85 (dd, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, $J_{23} = 10\text{Hz}$, H-2), 4,56 (d, 1H, $J_{54} = 10\text{Hz}$, H-5), 3,67 (s, 6H, 2COOMe), 1,0 y
10 1,3 (3s, 40H, 6-OPiv).

1C Metil (2,3,4-tri-O-pivaloil-D-glucopiranosil tricloroacetimidato)uronato (IIa)

A una solución de metil 2,3,4-tri-O-pivaloil-D-glucopiranosiluronato (22 g, 47,76 mmol) en CH_2Cl_2 seco
15 (40 ml) y tricloroacetnitrilo (72 ml, 716,45 mmol) se le añade 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (0,5 ml) y la mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual se concentra al vacío. El
20 residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 5:1 con 1% de NEt_3) para dar 22,5 g del compuesto del título (87% de rdto.).

R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8,69 (s, 1H, NH), 6,58 (d, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, H-1), 5,63 (t, 1H, $J_{32} = J_{34} = 10\text{Hz}$, H-3), 5,24 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 10\text{Hz}$, H-4), 5,12 (dd, 1H, $J_{21} = 3,5\text{Hz}$, $J_{23} = 10\text{Hz}$, H-2), 4,42 (d, 1H, $J_{45} = 10\text{Hz}$, H-5), 3,62 (s, 3H, COOMe), 1,12, 1,11, 1,07 (3s, 27H, 3-OPiv).

30 1D N-Acetilglucosamina (XIIIa)

- 20 -

D-glucosamina clorhidrato (100 g, 0,46 mol) se añade a una solución 0,6M de MeONa/MeOH y se deja en agitación durante 5 minutos. A continuación se añade anhídrido acético (48 ml) y al cabo de 30 minutos aparece un precipitado de color blanco, que se filtra y se lava con etanol frío. Las aguas madres se recrystalizan de etanol absoluto. Se obtienen 79,3 g del compuesto del título (cuantitativo).

R.M.N. ^1H (300 MHz, D_2O) δ ppm: 5,06(d, 1H, $J_{12} = 3,44\text{Hz}$, H-1), 3,76-3,53 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-6, H-6'), 3,27 (m, 1H, H-5), 1,90 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CONH-}$).

1E Metil 2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (XI-Va)

A una solución de N-acetilglucosamina (50 g, 0,22 mmol) en MeOH (50 ml) se le añade una cantidad catalítica de resina Amberlite IR-120 H^+ , y la mezcla se calienta durante 2 días. La mezcla se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 5:1). Se obtienen 10 g del anómero α metil 2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (25%) y 40 g del anómero β que se isomeriza para dar el α metil 2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido en las mismas condiciones de reacción (70% de rdto.).

R.M.N. ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 4,64(d, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, H-1), 3,89 (dd, 1H, $J_{21} = 3,5\text{Hz}$, $J_{23} = 8,8\text{Hz}$, H-2), 3,81 (dd, 1H, $J_{65} = 2,5\text{Hz}$, $J_{66'} = 12\text{Hz}$, H-6), 3,67 (dd, 1H, $J_{6'5} = 5\text{Hz}$, $J_{66'} = 12\text{Hz}$ H-6'), 3,62 (dd, 1H, $J_{34} = 10,5\text{Hz}$, $J_{32} = 8,5\text{Hz}$ H-3), 3,36 (s, 3H, MeO), 3,29 (m, 1H, H-4), 1,96 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CONH-}$).

- 21 -

1F Metil 2-acetamido-4,6-benciliden-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (IIIa)

A una solución de metil 2-acetamido-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (0,88 g, 3,74 mmol) en DMF seca (10 ml), se añade ácido *p*-toluenosulfónico en cantidades catalíticas, y PhCH(OMe)₂ (1,014 ml, 5,61 mmol) y la mezcla se calienta durante 12 h a una temperatura de 55°C. Posteriormente se neutraliza con una solución saturada de NaHCO₃, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con agua (2x50 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ y se concentran al vacío. El crudo resultante se purifica en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 25:1) para dar 1,079 g del compuesto del título (90% de rdto.).

15 R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,5-7,3 (m, 5H, Ph), 5,83(d, 1H, J_{NH,2} = 8,5Hz, NH-), 5,55 (s, 1H, H_{1ps}), 4,70 (d, 1H, J₁₂ = 3,5Hz, H-1), 4,27 (dd, 1H, J₆₅ = 3,5Hz, J_{66'} = 12Hz H-6), 4,21 (ddd, 1H, J₂₁ = 3,5Hz, J_{2,NH} = 8,5Hz, J₂₃ = 9Hz H-2), 3,89 (ddd, 1H, J_{3,OH} = 3,5Hz, J₃₄ = J₃₂ = 9Hz H-3), 3,76 (m, 2H, H-5, H-6'), 3,57 (t, 1H, J₄₃ = J₄₅ = 9Hz H-4), 3,40 (s, 3H, MeO), 2,97 (d, 1H, J_{3,OH} = 3,5Hz, OH), 2,06 (s, 3H, CH₃CONH-).

1G Metil 2-acetamido-4,6-benciliden-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranosido (IVa)

A una mezcla de metil (2,3,4-tri-O-pivaloil-D-glucopiranosil tricloroacetimidato)uronato (10 g, 16,54 mmol) y de metil 2-acetamido-4,6-benciliden-2-desoxi- α -D-glucopiranosido (4,1 g, 12,73 mmol) disueltos en

- 22 -

CH₂Cl₂ seco (80 ml) a temperatura ambiente, se añade trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,3 ml, 0,1 eq.) y la mezcla se agita durante 1 h. Posteriormente la reacción se neutraliza añadiendo solución saturada de NaHCO₃, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava la fase orgánica con H₂O (3x100 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ y se concentran al vacío. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno/acetona 5:1), obteniéndose 7,8 g de metil 2-acetamido-4,6-benciliden-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiluronato)-α-D-glucopiranosido (80% de rdto.) y 1,4 g (14%) de metil 2-acetamido-4,6-benciliden-2-desoxi-α-D-glucopiranosido recuperado.

R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,5-7,3 (m, 5H, Ph), 5,59(d, 1H, J_{NH,2} = 7Hz, NH-), 5,5 (s, 1H, H_{ipso}), 5,22 (t, 1H, J₃₄ = J₃₂ = 9,5Hz, H-3), 5,1 (t, 1H, J₄₃ = J₄₅ = 9,5Hz H-4), 4,97 (t, 1H, J₂₁ = 8Hz, H-2), 4,88 (d, 1H, J₁₂ = 3Hz, H-1'), 4,87 (d, 1H, J₁₂ = 8Hz, H-1), 4,22 (m, 1H, H-5'), 4,11 (m, 1H, H-2'), 3,92 (t, 1H, J₃₄ = J₃₂ = 9Hz, H-3'), 3,82 (t, 1H, J₃₄ = J₃₂ = 9Hz, H-4'), 3,76 (m, 2H, H-5, H-6'), 3,70 (m, 1H, H-6'), 3,64 (s, 3H, COOMe), 3,32 (s, 3H, OMe), 2,00 (s, 3H, MeCONH-), 1,4-1,0 (3s, 27 H, 3-OPiv).

25

1H Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil-β-D-glucopiranosiluronato)-α-D-glucopiranosido (Va)

A una solución de metil 2-acetamido-4,6-benciliden-

- 23 -

-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranosido (100 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 ml) y una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico, se le añade EtSH (48 μl , 0,65 mmol) lentamente y se deja agitando a temperatura ambiente durante 5 h. Al cabo de este tiempo se neutraliza añadiendo solución saturada de NaHCO_3 , se diluye con CH_2Cl_2 (25 ml) y se lava la fase orgánica con H_2O (2x25 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 y se concentran al vacío. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 25:1), obteniéndose 78,4 mg del compuesto del título (89% de rdto.).

R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,89(d, 1H, $J_{\text{NH},2} = 7\text{Hz}$, NH), 5,34 (t, 1H, $J_{34} = J_{32} = 9,5\text{Hz}$, H-3), 5,27 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 9\text{Hz}$ H-4), 4,88 (t, 1H, $J_{21} = 5\text{Hz}$, H-2), 4,80 (d, 1H, $J_{12} = 6\text{Hz}$, H-1), 4,68 (d, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, H-1'), 4,16 (d, 1H, $J_{54} = 9,5\text{Hz}$ H-5), 4,07 (m, 1H, H-2), 3,86 (dd, 1H, $J_{65} = 6\text{Hz}$, $J_{66'} = 12\text{Hz}$, H-6'), 3,77 (dd, 1H, $J_{6'5} = 5\text{Hz}$, $J_{6'6} = 12\text{Hz}$, H-6), 3,71 (s, 3H, COOMe), 3,70 (m, 1H, H-3'), 3,57 (t, 1H, H-4'), 3,56 (m, 1H, H-3'), 3,31 (s, 3H, OMe), 2,00 (s, 3H, Me-CONH-), 1,4-1,0 (3s, 27 H, 3-OPiv).

25 1I Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-4,6-disulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica (VIIc)
Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-6-sulfo- α -D-
 30 glucopiranosido, sal sódica (VIIf)

- 24 -

Una solución de metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranosido (75 mg, 0,11 mmol) en DMF seca (2 ml) se agita durante 2 días en presencia del complejo SO_3^- NMe₃ (200 mg, 1,437 mmol) a 55°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfría y se le añade MeOH (1 ml) y H₂O (1 ml). La solución se pasa por una columna de Sephadex LH-20 (CH₂Cl₂/MeOH 1:1). Las fracciones obtenidas conteniendo los dos disacáridos se concentran y se pasan por una columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH 5:1) para separar el mono- del disulfatado. Las dos fracciones resultantes se pasan por DOWEX-50 W X4 (Na⁺) (MeOH/H₂O 9:1) para dar metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-6-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal sódica (62,4 mg, 68% rdto.) y metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-4,6-disulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica (13 mg, 15% rdto.).

R.M.N. ¹H (500 MHz, CDCl₃) de metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-6-sulfo- α -D-glucopiranosido (VIIf), sal sódica δ ppm: 5,35 (t, 1H, J₃₄ = J₃₂ = 9,5Hz, H-3), 5,17 (t, 1H, J₄₃ = J₄₅ = 9Hz H-4), 5,00 (m, 2H, H-2, H-1), 4,61 (d, 1H, J₁₂ = 6Hz, H-1'), 4,34 (dd, 1H, J₆₅ = 2Hz, J_{66'} = 10,5Hz H-6'), 4,27 (d, 1H, J₅₄ = 10Hz H-5), 4,10 (dd, 1H, J₆₅ = 6Hz, J_{66'} = 11Hz H-6'), 3,94 (m, 2H, H-2', H-3'), 3,79 (m, 1H, H-5'), 3,74 (s, 3H, COOMe), 3,41 (m, 2H, H-2, H-4'), 3,38 (s, 3H, OMe), 1,97 (s, 3H, MeCONH-), 1,2-1,0 (3s, 27H, 3-OPiv).

- 25 -

R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3) de metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-4,6-disulfo- α -D-glucopiranosido (VIIc), sal disódica δ ppm: 7,80 (d, 1H, $J_{\text{NH},2} = 9\text{Hz}$, NH), 5,38 (t, 1H, $J_{34} = J_{32} = 9\text{Hz}$, H-3), 5,22 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 10\text{Hz}$ H-4), 5,11 (d, 1H, $J_{12} = 7,5\text{Hz}$, H-1), 5,01 (dd, 1H, $J_{21} = 8\text{Hz}$, $J_{23} = 9,5\text{Hz}$ H-2), 4,68 (d, 1H, $J_{12} = 3\text{Hz}$, H-1'), 4,57 (d, 1H, $J_{45} = J_{43} = 9,5\text{Hz}$ H-4'), 4,28 (m, 2H, H-6, H-5), 4,14 (m, 3H, H-3, H-5, H-6'), 4,10 (m, 1H, H-2'), 3,73 (s, 3H, COOMe), 3,41 (s, 3H, OMe), 2,05 (s, 3H, MeCONH-), 1,2-1,0 (3s, 27H, 3-OPiv).

1J Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-6-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica (Ib)

A una solución de metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-6-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal sódica (60 mg, 0,07 mmol) en 2 ml de una mezcla (MeOH/ H_2O 5:1) se le añaden 1,5 ml de una solución de hidróxido de sodio 3M, se deja en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación, se neutraliza con ácido acético hasta pH 8, se concentra al vacío y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de Sephadex G-10 (H_2O /EtOH 9:1), se obtienen 40 mg (rdto. cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco de punto de fusión 250°C con desc.

IR (KBr): 3429, 2915, 1627, 1553, 1422, 1381, 1232, 1106, 1061, 950, 820 cm^{-1} .

- 26 -

R.M.N. ^1H (500 MHz, D_2O) δ ppm: 4,76 (d, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, H-1'), 4,52 (d, 1H, $J_{12} = 8\text{Hz}$, H-1), 4,37 (dd, 1H, $J_{56} = 2\text{Hz}$, $J_{66'} = 11,5\text{Hz}$, H-6), 4,29 (dd, 1H, $J_{6'5} = 5,5\text{Hz}$, $J_{66'} = 11,5\text{Hz}$, H-6'), 4,15 (dd, 1H, $J_{21} = 3,5\text{Hz}$, $J_{23} = 10,5\text{Hz}$, H-2'), 3,94 (m, 2H, H-5', H-3'), 3,73 (m, 1H, H-4), 3,63 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 9,5\text{Hz}$, H-4'), 3,53 (m, 2H, H-3, H-5), 3,45 (s, 3H, MeO), 3,37 (dd, 1H, $J_{21} = 8\text{Hz}$, $J_{23} = 9,5\text{Hz}$, H-2), 1,94 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CONH-}$).

10

Ejemplo 2: Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4,6-di-O-sulfo- α -D-glucopiranósido, sal trisódica (Ic)

A una solución de metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-4,6-disulfo- α -D-glucopiranósido, sal disódica (13 mg, 0,01 mmol) en 2 ml de una mezcla ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5:1) se le añaden 1,5 ml de una solución de hidróxido de sodio 3M, se deja con agitación a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación se neutraliza con ácido acético hasta pH 8, se concentra al vacío y el crudo resultante se purifica por cromatografía en columna de Sephadex G-10 ($\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ 9:1), se obtienen 8,5 mg (92% de rdto.) del compuesto del título como un sólido blanco de punto de fusión 249-250°C con desc.

25

IR (KBr): 3436, 2918, 1632, 1555, 1429, 1381, 1257, 1109, 1060, 950, 811 cm^{-1} .

R.M.N. ^1H (300 MHz, D_2O) δ ppm: 4,80 (m, 2H, H-1, H-1'), 4,19 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 9\text{Hz}$, H-4'), 3,98 (t, 1H, $J_{34} = J_{32} = 9,3\text{Hz}$, H-3'), 3,75 (m, 3H, H-6, H-6', H-5'), 3,57

30

- 27 -

(m, 1H, H-5), 3,42 (m, 2H, H-4, H-3), 3,31 (s, 4H, H-2, MeO), 2,95 (dd, 1H, $J_{21} = 3,6\text{Hz}$, $J_{23} = 10,2\text{Hz}$ H-2'), 1,83 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CONH-}$).

5 Ejemplo 3: Metil 2-acetamido-2-desòxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4-O-sulfo- α -D-glucopiranósido, sal disódica (Ia)

3A. Metil 2-acetamido-6-O-acetil-2-desoxi-3-O-(metil
 10 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranósido (VIa)

A una solución de metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranósido (100 mg, 0,147 mmol) en piridina (2 ml)
 15 a -10°C se le añaden 0,016 ml de anhídrido acético (0,162 mmol) y se deja a esta temperatura durante 2 días. Después de este tiempo se añade CH_2Cl_2 y se lava la fase orgánica con H_2O (2x25 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 y se concentran al vacío. El
 20 crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 40:1), obteniéndose 73 mg del compuesto del título (70% de rdto.), más 14,6 mg de producto de partida (15% de rdto.).

R.M.N. ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,16 (d, 1H, $J_{\text{NH},2} =$
 25 8,5Hz, NH), 5,23 (t, 1H, $J_{34} = J_{32} = 9\text{Hz}$, H-3), 5,12 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 9\text{Hz}$ H-4), 4,84 (t, 1H, $J_{21} = J_{23} = 8\text{Hz}$ H-2), 4,75 (d, 1H, $J_{12} = 6,5\text{Hz}$, H-1), 4,56 (d, 1H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$ H-1'), 4,39 (dd, 1H, $J_{6'5} = 1,5\text{Hz}$, $J_{6'6} = 11,5\text{Hz}$ H-6), 4,12 (dd, 1H, $J_{65} = 5,5\text{Hz}$, $J_{6'6} = 12\text{Hz}$
 30 H-6', H-6), 4,076 (d, 1H, $J_{54} = 10\text{Hz}$ H-5), 3,96 (m, 1H,

- 28 -

H-2'), 3,92 (d, 1H, H-5'), 3,62 (t, 1H, $J_{32} = J_{34} = 8,5\text{Hz}$ H-3'), 3,57 (s, 1H, OH), 3,58 (s, 3H, COOMe), 3,38 (t, 1H, $J_{45} = J_{43} = 10\text{Hz}$ H-4'), 3,31 (s, 3H, OMe), 1,95 (s, 3H, MeCONH-), 1,85 (s, 3H, MeCO), 1,4-1,0 (3s, 27H, 3-OPiv).

3B Metil 2-acetamido-6-O-acetil-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)-4-O-sulfo- α -D-glucopiranósido

10 Una solución de metil 2-acetamido-6-O-acetil-2-desoxi-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranósido (1 g, 1,39 mmol) en DMF seca (15 ml) se agita durante 24 horas en presencia del complejo $\text{SO}_3\text{-NMe}_3$ (1,93 g, 13,90 mmol) a 55°C bajo atmósfera de argón. La mezcla se enfría y se le añade MeOH (10 ml) y H_2O (5 ml). La solución se pasa por una columna de Sephadex LH-20 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:1). La mezcla de reacción que contiene tres productos se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20 15:1), obteniéndose las siguientes fracciones: a) producto de partida con sales de amonio, b) producto de R_f intermedio sin sulfato y diacetilado, c) producto de R_f inferior que corresponde al producto del título (500 mg).

25

3C Metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosilurónico)-4-O-sulfo- α -D-glucopiranósido, sal disódica (Ia)

26 Siguiendo el mismo procedimiento ya descrito para los
30 compuestos Ib y Ic, el compuesto metil 2-acetamido-6-O-acetil-3-O-(metil 2,3,4-tri-O-pivaloil- β -D-glucopiranosiluronato)- α -D-glucopiranósido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15:1), obteniéndose las siguientes fracciones: a) producto de partida con sales de amonio, b) producto de R_f intermedio sin sulfato y diacetilado, c) producto de R_f inferior que corresponde al producto del título (500 mg).

- 29 -

piranosiluronato)-4-O-sulfo- α -D-glucopiranosido se somete a hidrólisis básica dando lugar al compuesto del título como un sólido blanco de punto de fusión 203°C con desc.

5 IR (KBr): 3430, 2958, 1622, 1553, 1484, 1413, 1361, 1229, 1112, 1049, 904, 803 cm^{-1} .

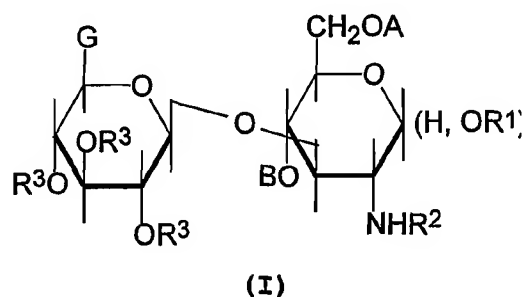
R.M.N. ^1H (500 MHz, D_2O) δ ppm: 4,74 (m, 2H, $J_{12} = 3,5\text{Hz}$, $J_{12} = 8\text{Hz}$ H-1, H-1'), 4,24 (t, 1H, $J_{43} = J_{45} = 9\text{Hz}$, H-4), 4,02 (t, 1H, $J_{43} = J_{32} = 9\text{Hz}$ H-3), 3,89 (m,
10 1H, H-6), 3,80 (m, 2H, H-5', H-6'), 3,65 (m, 1H, H-5), 3,48 (m, 2H, H-4, H-3), 3,34 (s, 4H, H-2, MeO), 2,99 (dd, 1H, $J_{21} = 3,5\text{Hz}$, $J_{23} = 10\text{Hz}$ H-2'), 1,87 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{CONH-}$).

- 30 -

REIVINDICACIONES

1. Nuevos disacáridos con acción antiartrósica, caracterizados porque son de fórmula (I),

5



10 en la que:

R^1 se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, (C_1-C_4) -alquilo lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de diez átomos de carbono y $-COCH_3$;

R^2 se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, $-COCH_3$ y SO_3M ;

15

R^3 se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, (C_1-C_4) -alquilo lineal o ramificado, fenilalquilo de menos de diez átomos de carbono, $-COCH_3$ y $-COPh$, siendo Ph fenilo;

20 G se escoge de entre $-COOR^4$ y $-COOM$, seleccionándose R^4 del grupo constituido por: hidrógeno, (C_1-C_2) -alquilo y arilalquilo de menos de dieciséis átomos de carbono;

A se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, $-SO_3H$, $-SO_3M$ y $-COCH_3$; y

25

B se selecciona del grupo constituido por: hidrógeno, $-SO_3H$, $-SO_3M$, y $-COCH_3$,

- 31 -

en donde necesariamente o A o B es o bien $-\text{SO}_3\text{H}$, o bien $-\text{SO}_3\text{M}$, y siendo M un catión orgánico o metálico; así como sus solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde G es $-\text{COOR}^4$, o $-\text{COOM}$, siendo R^4 ($\text{C}_1\text{-C}_2$)-alquilo, o arilalquilo de menos de dieciséis átomos de carbono y M un catión metálico.

10

3. Compuesto según la reivindicación 2, donde R^1 es hidrógeno, R^2 es $-\text{COCH}_3$ y R^3 es hidrógeno.

15 4. Compuesto según la reivindicación 2, donde R^1 es metilo, R^2 es $-\text{COCH}_3$ y R^3 es hidrógeno.

5. Compuesto según la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, donde A es hidrógeno y B es $-\text{SO}_3\text{M}$, siendo M un catión metálico.

20

6. Compuesto según la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, donde A es $-\text{SO}_3\text{M}$ y B es hidrógeno, siendo M un catión metálico.

25 7. Compuesto según la reivindicación 3 ó la reivindicación 4, donde A y B son $-\text{SO}_3\text{M}$, siendo M un catión metálico.

30 8. Compuesto según las reivindicaciones anteriores, donde M es el catión sodio.

- 32 -

9. Compuesto según la fórmula I de la reivindicación 1, seleccionado de entre los siguientes:

metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-6-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica;

5 metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal disódica;

metil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4,6-di-O-sulfo- α -D-glucopiranosido, sal trisódica;

10 2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-6-O-sulfo-D-glucopiranososa, sal disódica;

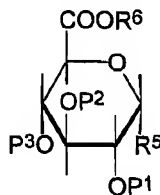
2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-4-O-sulfo-D-glucopiranososa, sal disódica;

2-acetamido-2-desoxi-3-O-(β -D-glucopiranosil urónico)-

15 4,6-di-O-sulfo-D-glucopiranososa, sal trisódica

10. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I), definido en la reivindicación 1, caracterizado porque:

20 a) se hace reaccionar un monosacárido de fórmula (II),

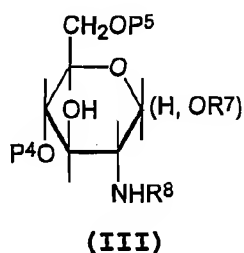


(II)

25 donde R⁵ representa un grupo reactivo que permita establecer una unión β -(1 \rightarrow 3) con el hidroxilo libre del monosacárido de fórmula (III), R⁶ puede ser equivalente

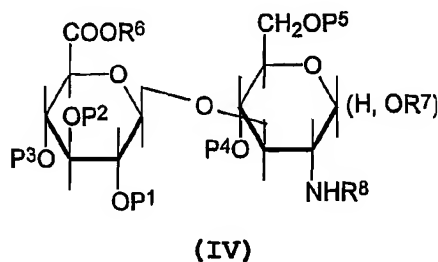
- 33 -

al grupo R^4 en (I) o bien ser un grupo protector de grupos carboxilos que se pueda eliminar posteriormente, P^1 , P^2 y P^3 representan grupos protectores de hidroxilos que se puedan eliminar posteriormente o bien pueden
 5 ser equivalentes a R^3 en (I), con un monosacárido de fórmula (III),



10

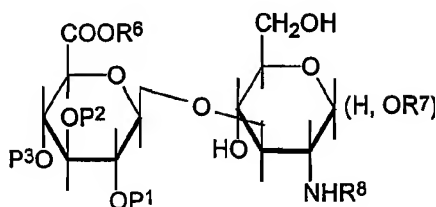
donde R^7 puede ser equivalente a R^1 en (I) o bien puede ser un grupo que puede coincidir o no con R^1 , y posteriormente eliminarse para que $R^1 = H$ en (I), R^8 puede ser un grupo equivalente a R^2 en (I) o bien un grupo
 15 protector de grupos amino, P^4 y P^5 pueden ser grupos protectores, pudiendo conjuntamente constituir un grupo protector cíclico, o bien P^4 o P^5 pueden ser acetilo, en cuyo caso P^4 será equivalente a B o P^5 será equivalente a A, para formar un disacárido intermedio de fórmula
 20 mula (IV),



- 34 -

b) se desprotege selectivamente el disacárido intermedio de fórmula (IV) para obtener el disacárido intermedio de fórmula (V),

5



(V)

donde P^1 , P^2 , P^3 , R^6 , R^7 y R^8 representan los grupos antes descritos;

- 10 c) se procede a la introducción del grupo o grupos sulfato en el anillo de glucosamina, y en el caso de proceder a la O-sulfonación en el C-4 del anillo de glucosamina, el alcohol primario de la posición 6 se puede proteger, por ejemplo con un grupo acetilo (en
- 15 cuyo caso se obtendrá CH_2OP^5 , siendo P^5 =acetilo), y a continuación se procede a la O-sulfonación del hidroxilo libre en el C-4, mientras que en el caso de llevar a cabo la O-sulfonación del hidroxilo en C-6 del anillo de glucosamina, se parte del disacárido intermedio de
- 20 fórmula (V), pudiéndose conseguir la obtención del derivado disulfatado (en C-4 y en C-6) por ajuste de las condiciones de reacción;
- d) una vez introducidos los grupos sulfato en C-4 y/o en C-6, si los grupos P^1 , P^2 , P^3 , P^4 , P^5 , R^6 , R^7 y R^8 no
- 25 son equivalentes a los correspondientes grupos en la fórmula (I), se procede a la desprotección total o selectiva para obtener los compuestos de fórmula (I) y cuando se requiera, después de la desprotección se pro-

- 35 -

cede a la reacción posterior del grupo o grupos para obtener los compuestos de fórmula (I).

11. Utilización de un compuesto según cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 9, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la artrosis.

12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medica-
10 mento para el tratamiento de enfermedades de tipo inflamatorio.

13. Utilización de un compuesto según cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 9 en la preparación de un medica-
15 mento para controlar la coagulación sanguínea.

14. Procedimiento para preparar un medicamento eficaz
en la prevención o tratamiento de la artrosis, de las
enfermedades inflamatorias y de la coagulación sanguí-
20 nea, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de la mezcla de un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

PCT⁷ C07H 3/04, A61K 31/7016, A61P 29/00, 7/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

PCT⁷

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, BEILSTEIN, CA, CIBEPAT, EPODOC, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 0061592 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 19.10.2000 all the document, especially pages 6 & 9.	1-14
A	JACQUINET, J.C. & col. Multigram syntheses of the disaccharide repeating units of chondroitin 4- and 6-sulfates. Carbohydrate Research, 1998, Vol. 314 (3-4), pages 283-288.	1-10
A	JACQUINET, J.C. Syntheses of the methyl glycosides of the repeating units of chondroitin 4- and 6- sulfate. Carbohydrate Research. 1990, Vol. 199, n° 2, pages 153-181. page 157 compuestos 33 y 34.	1-10
A	TAKANASHI & col. The synthesis of hyalobiuronic acid and chondrosine. J. Amer. Chem. Soc. 1962, Vol. 84, page 3029.	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 Sept. 2001 (26.09.2001)

Date of mailing of the international search report

09 Oct. 2001 (09. 10. 01)

Name and mailing address of the ISA/

C/Panamá 1, 28071 Madrid, Spain

Authorized officer

Facsimile No. +34 91 3495304

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00265

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 211610 A (UNILEVER NV) 25.02.1987, all the document .	1-10
P, A	WO 00/47163 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 17.08.2000, all the document .	1-9
A	WO 9309766 A (ARTHRO RESEARCH AND DEVELOPMENT CORP.) 27.05.1993, claims 1, 5.	1-9
A	EP 704216 A (IBSA) 03.04.1996, claims 1, 11.	1-9
A	GECIOVA, R. y col. Physico-chemical properties of hyaluronan and its hydrophobic derivatives: a calorimetric and viscometric study ^{a)} . Macromol. Chem. Phys. 1995, Vol. 196, pages 2891-2903.	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/ES 01/00265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0061592 A	19.10.2000	FR 2792319 A	20.10.2000
		AU 3301400 A	14.11.2000
EP 211610 A	25.02.1987	ZA 8605732 A	27.04.1988
		AT 94554 T	15.10.1993
		IN 165624 A	25.11.1989
		US 4761401 A	02.08.1988
		EP 0354595 A	14.02.1990
		DE 3687841 A	01.04.1993
		CA 1334636 A	07.03.1995
		BR 8603606 A	03.10.1987
		AU 6071786 A	02.05.1987
		JP 3072412 A	27.03.1991
		JP 62036394 A	17.02.1987
WO 0047163 A	17.08.2000	FR 2789587 A	18.08.2000
		AU 2676200 A	29.08.2000
WO 9309766 A	27.05.1993	EP 571597 A	01.12.1993
		CA 2100657 A	16.05.1993
EP 704216 A	03.04.1996	GR 3032874 T T	31.07.2000
		PT 704216 T T	31.05.2000
		ES 2142430 T	16.04.2000
		DE 69513767 D D	13.01.2000
		AT 187334 T T	15.12.1999
		IT 1270095 B	28.04.1997

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00265

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUDCIP⁷ C07H 3/04, A61K 31/7016, A61P 29/00, 7/02

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

REGISTRY, BEILSTEIN, CA, CIBEPAT, EPODOC, WPI

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,A	WO 0061592 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 19.10.2000 Todo el documento, especialmente páginas 6 y 9.	1-14
A	JACQUINET, J.C. y col. Multigram syntheses of the disaccharide repeating units of chondroitin 4- and 6-sulfates. Carbohydrate Research, 1998, Vol. 314 (3-4), páginas 283-288.	1-10
A	JACQUINET, J.C. Syntheses of the methyl glycosides of the repeating units of chondroitin 4- and 6- sulfate. Carbohydrate Research. 1990, Vol. 199, n° 2, páginas, 153-181. Página 157 compuestos 33 y 34.	1-10
A	TAKANASH y col. The synthesis of hyalobiuronic acid and chondrosine. J. Amer. Chem. Soc. 1962, Vol. 84, página 3029.	1

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 26 septiembre 2001 (26.09.2001)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

9 OCT 2001

(09.10.01)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.
C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.
n° de fax +34 91 3495304Funcionario autorizado
Elena Albarrán

n° de teléfono +34 91 349 55 95

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00265

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	EP 211610 A (UNILEVER NV) 25.02.1987, todo el documento.	1-10
P, A	WO 00/47163 A (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) 17.08.2000, todo el documento.	1-9
A	WO 9309766 A (ARTHRO RESEARCH AND DEVELOPMENT CORP.) 27.05.1993, reivindicaciones 1, 5.	1-9
A	EP 704216 A (IBSA) 03.04.1996, reivindicaciones 1, 11.	1-9
A	GECIOVA, R. y col. Physico-chemical properties of hyaluronan and its hydrophobic derivatives: a calorimetric and viscometric study ^{a)} . Macromol. Chem. Phys. 1995, Vol. 196, páginas 2891-2903.	1

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00265

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0061592 A	19.10.2000	FR 2792319 A	20.10.2000
		AU 3301400 A	14.11.2000
EP 211610 A	25.02.1987	ZA 8605732 A	27.04.1988
		AT 94554 T	15.10.1993
		IN 165624 A	25.11.1989
		US 4761401 A	02.08.1988
		EP 0354595 A	14.02.1990
		DE 3687841 A	01.04.1993
		CA 1334636 A	07.03.1995
		BR 8603606 A	03.10.1987
		AU 6071786 A	02.05.1987
		JP 3072412 A	27.03.1991
		JP 62036394 A	17.02.1987
WO 0047163 A	17.08.2000	FR 2789587 A	18.08.2000
		AU 2676200 A	29.08.2000
WO 9309766 A	27.05.1993	EP 571597 A	01.12.1993
		CA 2100657 A	16.05.1993
EP 704216 A	03.04.1996	GR 3032874 T T	31.07.2000
		PT 704216 T T	31.05.2000
		ES 2142430 T	16.04.2000
		DE 69513767 D D	13.01.2000
		AT 187334 T T	15.12.1999
		IT 1270095 B	28.04.1997